PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/35105 A1 A61K 31/295, 9/70 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. December 1995 (28.12.95) (81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent PCT/EP95/02119 (21) Internationales Aktenzeichen: (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juni 1995 (03.06.95) 83.50 submit to the submit Veröffentlicht (30) Prioritätsdaten: ... Mit internationalem Recherchenbericht. 18, Juni 1994 (18.06.94) DE P 44 21 433.2 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERRMANN, Fritz [DE/DE]; Rheinheldestrasse 12c, D-56567 Neuwied (DE). LIST, Harald [DE/DE]; Schillerstrasse 12, D-56567 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Speriingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).

- (54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH ACTIVE SUBSTANCES CONSTITUTING SOURCES OF CARBON MONOXIDE
- (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT WIRKSTOFFEN, DIE KOHLENMONOXID-QUELLEN DARSTELLEN
- (57) Abstract

A transdermal therapeutic system (TTS) contains compounds that release carbon monoxide in the organism in order to increase the organism CO concentration.

### (57) Zusammenfassung

Ein transdermales therapeutisches System (TTS) enthält zur Erhöhung der CO-Konzentration im Organismus Verbindungen, die im Organismus Kohlenmonoxid freisetzen.

BEST AVAILABLE COPY

្សារស្រានមន្ត្រី ខ្មែរ ទិស្សាធា 🔭 🚊 🚊 🧸 🧸 🥫

# BEST AVAILABLE COPY

### FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AU Australia GR Georgia MW Malawi BB Barbados GN Guinea NE Niger BE Belgium GR Greece NL Netherlands BF Burkina Faso HU Hungary NO Norway BG Bulgaria IE Ireland NZ New Zealand BJ Benin IT Italy PL Poland BR Brazil JP Japan PT Portugal BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia	AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
BB Barbados GN Guinea NE Niger BB Belgium GR Greece NL Netherlands BF Burkina Paso BU Hungary NO Norway BG Bulgaria IE Ireland NZ New Zealand BJ Benha IT Italy PL Poland BR Brazil JP Japan PT Portugal BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Contral African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia					MW	Malawi
BE Belgium GR Greece NL Netherlands BF Burkina Faso HU Hungary NO Norway BG Bulgaria IE Ireland NZ New Zealand BJ Benin IT Italy PL Poland BR Brazil JP Japan PT Portugal BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea					NE	Niger
BF Burkina Paso HU Hungary NO Norway BG Bulgaria IE Ireland NZ New Zealand BJ Benin IT Italy PL Poland BR Brazil JP Japan PT Portugal BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea					NL	
BG Bulgaria IE Ireland NZ New Zealand BJ Benin IT Italy PL Poland BR Brazil JP Japan PT Portugal BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia					NO	Norway
BJ Benin IT haly PL Poland  BR Brazil JP Japan PT Portugal  BY Belarus KE Kenya RO Romania  CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation  CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan  CF Congo  CH Switzerland KR Republic of Korea SE Sweden  KR Republic of Korea SI Slovenia					NZ	
BR Brazil JP Iapan PT Portugal BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia			_			Poland
BY Belarus KE Kenya RO Romania CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia				•		
CA Canada KG Kyrgystan RU Russian Federation CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia						
CF Central African Republic KP Democratic People's Republic SD Sudan CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia	-			•		
CG Congo of Korea SE Sweden CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia	-					
CH Switzerland KR Republic of Korea SI Slovenia	-	-	AF			
CH Switzering KR Republic to Rotes 54 Stovenia				• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		
CI Côte d'Ivoire KZ Kazakhstan SK Slovakia	CH	Switzerland	V.K			
	CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kazakhsian		Slovakia
CM Carmeroon LI Liechtenstein SN Senegal	CM	Cameroon	Li	Liechtenstein	SN	Senegal
CN China LK Sri Lanka TD Chad	CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CS Czechoslovakia LU Luxembourg TG Togo			LU	Luxembourg	TG	Togo .
CZ Czech Republic LV Larvia TJ Tajikistan			. LV	Lervia	TJ	Tajikistan
DE Germany MC Monaco TT Trinidad and Tobago		•	MC	Monaco	TT ·	Trinidad and Tobago
DK Denmark MD Republic of Moldova UA Ukraine		*		Republic of Moklova	UA	Ukraine
		_			US	United States of America
FI Finland ML Mali UZ Uzbekistan					UZ.	Uzbekistan
Fig. 10 and 10 a						
FR France MN Mongolita VN Vict ream			67814		• • •	

WO 95/35105 PCT/EP95/02119

Transdermales therapeutisches System mit Wirkstoffen, die Kohlenmonoxid-Quellen darstellen

### BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur systemischen und topischen Verabreichung von Wirkstoffen, welche geeignet sind, die Kohlenmonoxid (CO)-Konzentration im Organismus zu erhöhen.

Vielfache Forschungen in jüngster Zeit haben ergeben, daß dem CO eine ganz wesentliche Rolle als Mediator sowohl bei physiologischen als auch patho-physiologischen Vorgängen im Rörper zukommt. Die Rolle des CO estreckt sich auf die Regulierung des arteriellen Gefäßtonus, die Blutplättchenaggregation, die Beeinflussung immunologischer und inflammatorischer Prozesse sowie die Funktion als Botenstoff bei bei Übermittlung der Erregungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Insofern ist CO auch einbezogen in patho-physiologische Veränderungen dieser funktionellen Strukturen bzw. Organsysteme, wie z.B. Bluthochdruck, Koronarstenosen, Arteriosklerose; darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Beteiligung an immunologischen und inflammatorischen Prozessen sowie Beeinflussung des Zellwachstums.

Neben der gefäßerweiternden und der antithrombotischen Wirkung wird dem CO im zentralen und peripheren Nervensystem die Funktion eines Neurotransmitters zugeschrieben. Die schnelle Diffusion durch Zellmembranen ermöglicht die bedeutende Rolle als inter- und intrazellulärer Mediator.

Aufgrund dieser Erkenntnis entsteht das Bedürfnis, dem Organismus den Wirkstoff CO in kontrollierbarer Weise zuführen zu können, ohne daß dadurch die Gefahr einer Intoxikation durch Anlagerung an das Hämoglobin heraufbeschworen wird. Der Weg über die Atemluft, die normalerweise schon

mehr oder weniger CO-haltig ist, scheidet deswegen aus, weil eine genaue und insbesondere reproduzierbare Dosierung auf Schwierigkeiten stößt. Andere parenterale oder enterale Applikationsweisen sind nicht bekannt.

And other analytament an aime messinicourt of the their each

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein transdermales therapeutisches Verabreichungssystem für Wirkstoffe bereitzustellen, die dem menschlichen oder tierischen Organismus CO in einer gezielten und reproduzierbaren Dosierung des Wirkstoffes zuführen.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht darin, daß mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems Wirkstoffe an einen Organismus durch die Haut oder Schleimhaut verabreicht werden, von welchen mindestens einer der Wirkstoffe ausgewählt ist aus Verbindungen, welche im Organismus Kohlenmonoxid (CO) freisetzen.

Ein therapeutisches System ist eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. Darreichungsform, welche einen oder mehrere Arzneistoffe in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Anwendungsort abgibt (HEILMANN "Therapeutische Systeme", F. Enke Verlag Stuttgart, 1984, S. 26). Therapeutische Systeme sind sowohl für topische als auch für systemische Anwendungen einsetzbar und werden dementsprechend unterschiedlich konzipiert.

Ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System ist unter anderem durch folgende Vorteile gekennzeichnet:

- Die Zuführung von CO an den Organismus über die Atemluft wird umgangen
- Der Wirkstoff gelangt in seiner pharmakologisch aktiven Form direkt in den Körperkreislauf, wodurch auch der

- stoffwechsel im gastrointestinalen Trakt vermieden wird.
- Reduzierung von gastrointestinalen Nebenwirkungen.
- Gleichbleibende therapeutische Wirkung mit gegenüber anderen Verabreichungswegen minimierter Dosis.
- Besondere Eignung für Wirkstoffe mit einer sehr kurzen pharmakodynamischen Phase.
- Ambulante Behandlung der Patienten ohne die Notwendigkeit einer ständigen Überwachung
- Verbesserte Patientencompliance

Für die Realisierung eines den oder die Wirkstoffe nach der Erfindung enthaltenden TTS bestehen vielfältige Möglichkeiten, wie beispielsweise haftklebende Pflaster, Filme, Sprays, Cremes, Salben und ähnliches. Besonders bevorzugt ist die Verabreichungsform der haftklebenden Pflaster. Sie bestehen in der Regel aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen Wirkstoffreservoir mit einer meist polymeren Matrix, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen einer die Abgabe des Wirkstoffes steuernden Membran, einer Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und im Bedarfsfall einer vor der Applikation des Systems als gebrauchsfertigem Arzneimittel wieder ablösbaren Schutzschicht.

Die für die Erfindung brauchbaren transdermalen haftklebenden Pflaster sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt. Sie lassen sich weitgehend zwei grundsätzlichen Steuerungsprinzipien zuordnen: Matrix-Diffusions-Steuerung und Membran-Steuerung, wobei nur die letztere eine Wirkstofffreisetzung nullter Ordnung besitzt. Ein Pflaster mit Matrix-Diffusions-Steuerung wird z.B. in DE-PS 33 15 272 beschrieben. Es besteht aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten Reservoir aus einer Polymermatrix, das den Wirkstoff in

einer Konzentration oberhalb der Sättigungskonzentration enthält, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Klebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht. Ist die Reservoirmatrix selbst schon haftklebend, so kann auf die zusätzliche Haftklebeschicht vezichtet werden.

Für Pflaster mit Membran-Steuerung sei beispielhaft auf US-Patent 3,598,122 hingewiesen. Diese Pflaster bestehen grundsätzlich aus einer Rückschicht, die eine der Oberfläche darstellt, einer für den Wirkstoff durchlässigen Rlebeschicht, die die andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff zwischen den die beiden Oberflächen bildenden Schichten enthält.

Alternativ dazu kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln enthalten sein, die innerhalb der durch-lässigen Klebschicht verteilt sind. In jedem Fall wird der Wirkstoff aus dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in die für den Wirkstoff durchlässige Klebschicht, die im Kontakt mit der Haut des zu Behandelnden steht, kontinuierlich abgegeben. Im Falle von Mikrokapseln kann das Kapselmaterial auch als Membran wirken.

Ergänzend sei noch darauf hingewiesen, daß auch eine Steuerung mit Hilfe von elektrischem Strom möglich ist, wobei der Durchtritt des Wirkstoffs durch die Haut den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Derartige Vorgänge werden als Elektroosmose, Iontophorese oder Elektrophorese bezeichnet.

Die Pflaster, gleich welcher Art, können im Bedarfsfall neben der das Reservoir bildenden Matrix und dem Wirkstoff oder Wirkstoffkombinationen noch verschiedenartige Zusatzstoffe enthalten. Besonders erwähnt werden solche Zusatzstoffe, die die Diffusion des Wirkstoffs im Reservoir

- 5 -

und/oder die Permeation des Wirkstoffes durch die Haut beeinflussen. Solche Zusatzstoffe sind dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt.

Als für die Erfindung geeignete Wirkstoffe sind in erster Linie CO-haltige Komplexverbindungen zu nennen, die unter den Oberbegriff der Koordinationsverbindungen fallen. In ihnen stellt sich das CO als ein mit einem Zentralatom verbundener Ligand dar. Wegen der leichteren Abspaltbarkeit werden die Anlagerungskomplexe den Durchdringungskomplexen vorgezogen. Diese Anlagerungskomplexe stellen in der Regel feste oder flüssige Substanzen dar, die gewichtsmäßig ohne Probleme handhabbar sind und daher in definierter Konzentration in ein TTS einarbeitbar sind.

Diese Koordinationsverbindungen weisen mindestens einen CO-Liganden auf, wobei es mehrkernige Vertreter gibt, die beispielsweise bis zu 12 CO gebunden haben. Neben dem CO können auch andere Liganden an das Zentralatom gebunden sein. Unter mehrkernigen Koordinationsverbindungen sind solche zu verstehen, die mehr als ein Zentralatom aufweisen. Auch sie sind im Sinne der Erfindung geeignet.

Besonders bevorzugt sind Koordinationsverbindungen mit Metallen der sechsten bis achten Nebengruppe des Periodensystems als Zentralatom, wobei das Eisenpentacarbonyl und das Eisenenneacarbonyl eine Vorzugsstellung genießen. Neben Komplexverbindungen, die ausschließlich CO als Ligand enthalten, sind auch solche Verbindungen geeignet, die neben CO weitere, aus der Chemie der Koordinatenverbindungen bekannte Liganden enthalten.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen TTS wird eine wirksame Menge an Wirkstoff in fester oder flüssiger Form, in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht, wobei übliche Zusatzstoffe verwendet werden können. Die Auswahl der Bestandteile, der Aufbau, die Gestaltung und die Wirk-

stoffkonzentrationen hängen von der Natur des Wirkstoffs und dem angestrebten Effekt ab, so daß keine allgemein gültigen Angaben möglich sind.

Die ausschließliche Verwendung der erfindungsgemäßen TTS liegt in der Herstellung gebrauchsfertiger Arzneimittel, vorzugsweise in Pflasterform, zur Behebung von Kohlenmonoxid-Mangel im menschlichen oder tierischen Organismus. Als Folge der Mangelerscheinung sind zu nennen:

- Bluthochdruck und/oder Gefäßspasmen in Arterien
- Blutplättchenaggregation
- Störung immunologischer Prozesse
- Inflammatorische Prozesse
- Störung in der Übertragung von Erregungssignalen im zentralen und peripheren Nervensystem

Die Herstellung gebrauchsfertiger Arzneimittel in Pflasterform bedarf von Fall zu Fall der Festlegung folgender Parameter, die vom Fachmann dem vorgesehenen Verwendungszweck angepaßt werden:

- Wirkstoffwahl
- Wirkstoffkombination
- Steuerung der Freisetzung
- Freisetzungsrate
- Zusammensetzung des Reservoirs
- Stabilisierung
- Enhancer-Zusatz
- Dicke der Schichten
- · Ausgestaltung der Rückschicht
- Dimensionierung

- 7 -

### PATENTANSPRÜCHE

- 1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen durch die Haut oder Schleimhaut an einen menschlichen oder tierischen Organismus, welche geeignet sind, die Kohlenmonoxid (CO)-Konzentration im Organismus zu erhöhen, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Wirkstoffe ausgewählt ist aus Verbindungen, welche im Organismus Kohlenmonoxid (CO) freisetzen.
- 2. TTS nach Anspruch 1, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, daß die Wirkstoffe Koordinationsverbindungen mit Kohlenmonoxid als Liganden sind.
- 3. TTS nach den Ansprüchen 1 oder 2, <u>dadurch gekennzeich-</u>
  <u>net</u>, daß die Koordinationsverbindungen neben Kohlenmonoxid
  noch andere Liganden aufweisen.
- 4. TTS nach den Ansprüchen 1 bis 3, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, daß die Wirkstoffe mehrkernige Koordinationsverbindungen mit Kohlenmonoxid als Ligand sind.
- 5. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, <u>da-durch gekennzeichnet</u>, daß die Wirkstoffe Metallcarbonyle von Metallen der sechsten bis achten Nebengruppe des Periodensystems sind, wobei neben CO weitere Liganden vorhanden sein können.
- 6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, <u>da-durch gekennzeichnet</u>, daß ein Wirkstoff Eisenpentacarbonylist.

- 7. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, daß der Wirkstoff Eisenenneacarbonylist.
- 8. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es Wirkstoffe in Form von Salben, Cremes, Gelen oder Kolloiden, fallweise unter Einbeziehung von pharmazeutischen Formulierungen mit Liposomen oder Niosomen, enthält.
- 9. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, daß es in Pflasterform vorliegt und eine undurchlässige Rückschicht, ein damit verbundenes Wirkstoffreservoir, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen eine die Abgabe des Wirkstoffs steuernde Membran, eine Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und im Bedarfsfall eine vor der Applikation des Systems wieder ablösbare Schutzschicht aufweist.
- 10. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Permeation des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe durch die Haut durch Verwendung von elektrischem Strom beeinflusst ist.
- 11. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Zusatz von die Permeation des oder der Wirkstoffe durch die Haut verbessernden Stoffen aufweist.
- 12. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.
- 13. Verfahren zur Herstellung des TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

daß eine wirksame Menge Wirkstoff oder Wirkstoffe in fester oder flüssiger Form oder in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht werden, wobei übliche Zusatzstoffe verwendet werden.

14. Verwendung eines transdermalen therapeutischen System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines gebrauchsfertigen Arzneimittels zur Behebung von Kohlenmonoxid-Mangel im menschlichen oder tierischen Organismus.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten nal Application No PCT/EP 95/02119

	·	PCT/EP 95	/02119
A. CLASS	ification of subject matter A61K31/295 A61K9/70		
1.00			
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national class	sification and IPC	
	S SEARCHED	arion combata	
IPC 6	documentation searched (classification system followed by classific A61K	acon symbols)	
			*
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent tha	t such documents are included in the fields s	arched
	and the second of the second o		
Electronic o	data base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, search terms used)	
•		•	
C. DOCUN	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *		relevant passages	Relevant to claim No.
	ALL AL AL ALL AL ALL AL ALL AL ALL AL AL		1.5.8
٨	WO,A,91 01301 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7 February 1991		1,3,6
	see claims 1.3.4.9.12.16		
	see page 10, line 24 - line 31		
	see page 21, line 1 - line 3 see page 21, line 17 - line 37		
	see page 22, line 1 - line 12		
A	WO.A,91 01128 (EASTMAN KODAK		1,5,8
•	COMPANY, U.S.A.) 7 February 1991		
	see claims 1,5-10		
	see page 17, line 12 - line 19 see page 19, line 16 - line 35		
A	US,A,3 598 122 (A.ZAFFARONI) 10	August	1,5,9-14
•	1971		
	cited in the application		
	see the whole document		
		-/	
X Pur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
* Special ca	stegories of cited documents :	"T" later document published after the in	ernational filing date
'A' docum	nent defining the general state of the art which is not	or priority date and not in conflict w cited to understand the principle or t	ith the application but
	dered to be of particular relevance document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the	: claimed invention
filing		cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the d	t be considered to
which citatio	n is cited to establish the publication date of another on or other apecial reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the	edaimed invention eventive step when the
	pent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	document is combined with one or a ments, such combination being obvi	ous to a person skilled
"P" docum	nent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	in the art.  *&* document member of the same pater	t family
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international a	earch report
1	2 September 1995	21. 09.95	
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer	
	Buropean Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NI 2220 HV Rijawijk		
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo ni, Fan: (+31-70) 340-3016	Scarponi, U	

242	TO DOCUMENT CONCIDENT TO BE DELEVANT	PCT/EP 9	7/02113
Category *	ction) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
A	DE,A,33 15 272 (LOHMANN GMBH) 31 October 1984 cited in the application see the whole document		1,5,9-14
	<del></del>		
		•	
		• .	
		÷	
		• ••	
			· .

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern tal Application No.
PCT/EP 95/02119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9101301	07-02-91	US-A- CA-A- EP-A- JP-T-	5086060 2035451 0436011 4501122	04-02-92 26-01-91 10-07-91 27-02-92
WO-A-9101128	07-02-91	CA-A- EP-A- .JP-T-	2035459 0436010 4500824	26-01-91 10-07-91 13-02-92
US-A-3598122	10-08-71	BE-A- US-A- US-A- US-A- US-A- US-A- US-A-	769155 3854480 3896819 3734097 3797494 3993073 3967618 3948262	03-11-71 17-12-74 29-07-75 22-05-73 19-03-74 23-11-76 06-07-76 06-04-76
DE-A-3315272	31-10-84	AU-B- AU-B- CA-A- EP-A,B JP-C- JP-B- JP-A- US-A-	560710 2638284 1239318 0144486 1707252 3074205 59207149 4769028	16-04-87 01-11-84 19-07-88 19-06-85 27-10-92 26-11-91 24-11-84 06-09-88

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

neles Aktenzeichen

PCT/EP 95/02119 KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES K 6 A61K31/295 A61K9/70 Nach der Internationalen Patentilassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchister Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K Recherchierts aber nicht zum Mindesprüßtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gehiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bersichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Kategorie\* 1,5,8 WO,A,91 01301 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7. Februar 1991 siehe Ansprüche 1,3,4,9,12,16 siehe Seite 10, Zeile 24 - Zeile 31 siehe Seite 21, Zeile 1 - Zeile 3 siehe Seite 21, Zeile 17 - Zeile 37 siehe Seite 22, Zeile 1 - Zeile 12 1,5,8 WO,A,91 01128 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7. Februar 1991 siehe Ansprüche 1,5-10 siehe Seite 17, Zeile 12 - Zeile 19 siehe Seite 19, Zeile 16 - Zeile 35 1,5,9-14 US,A,3 598 122 (A.ZAFFARONI) 10. August 1971 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument Siebe Anhang Patentfemilie Weitere Veröffentlichungen sind der Portsetzung von Feld C zu X T Spätzer Veröffendichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritändatum veröffendicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der sondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutnam anzusehen ist Annequest neut soussiert, sousern ner sam vertenniss erd der Prinzing zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist Verbilfendichung von besonderer Bedeutung: die besnspruchte Erfindur kann allein sufgrund dieser Verbilfendichung nicht als neu oder suf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "E" ältere Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anneldedatum veröffentlicht worden ist "L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einem Prioritänsnepruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Racherchembericht genannten Veröffentlichung belegt werden Veröffentlichung von besonderer Bedeutung die bessspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist soil oder die sus einem anderen besonderen Grund angege sol our de un sich auf eine mindliche Offenbarung, eine Benstung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht eine Benstung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht veröffendlichung, die vor dem internationalen Anmeldedanum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffendlicht worden ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Absendedatum des internationalen Racherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche **21. 09.** 95 12. September 1995 Bevolimächtigter Bediensteter Name und Postaractrift der Internationale Recherchenbehörde Burophisches Patentams, P.B. 5818 Patendaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Td. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo nl, Fazt (+31-70) 340-3016

Scarponi, U

Inter. nales Atomseichen
PCT/EP 95/02119

C.(Fortsetzu Kategorie*	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,33 15 272 (LOHMANN GMBH) 31. Oktober	1,5,9-14
	1984 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	
	·.	
		•
·		-
•		
	*	
•		
		· · · · · ·
	·	

# BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichtingen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern sales Aktenszeichen
PCT/EP 95/02119

Im Recherchenbericht geführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedi Patentfi	er) der armilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9101301	07-02-91	US-A-	5086060	04-02-92
#0 X 3201001	0, 02 02	CA-A-	2035451	26-01-91
		EP-A-	0436011	10-07-91
•		JP-T-	4501122	27-02-92
WO-A-9101128	07-02-91	CA-A-	2035459	26-01-91
MO-V-31011FO	V, VL 3.	EP-A-	0436010	10-07-91
		JP-T-	4500824	13-02-92
US-A-3598122	10-08-71	BE-A-	769155	03-11-71
03-V-33301FF	20 00 / 2	US-A-	3854480	17-12-74
	•	US-A-	3896819	29-07-75
•		US-A-	3734097	22-05-73
	,	US-A-	3797494	19-03-74
		US-A-	.3993073	23-11-76
		US-A-	3967618	06-07-76
		US-A-	3948262	06-04-76
DE-A-3315272	31-10-84	AU-B-	560710	16-04-87
DE-V-3379515	•• •• •	AU-B-	2638284	01-11-84
		CA-A-	1239318	19-07-88
	•	EP-A,B	0144486	19-06-85
	•	JP-C-	1707252	27-10-92
P		JP-B-	3074205	26-11-91
. •	•	JP-A-	59207149	24-11-84
•		US-A-	4769028	06-09-88